

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Angka insidensi, mortalitas, dan morbiditas penyakit TB masih tergolong tinggi terutama di negara-negara yang sedang berkembang. Penyakit tuberkulosis sangat mudah menular dan sebagian besar mengenai kelompok usia produktif yaitu 15-64 tahun sehingga penyakit ini merupakan salah satu masalah kesehatan global yang penting. *World Health Organization* (WHO) pada 2011 memperkirakan terdapat 8,7 juta kasus baru TB di dunia dan 13% diantaranya merupakan koinfeksi pada penderita *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan mortalitas 1,4 juta orang per tahun. Prevalensi kasus TB di Indonesia pada 2011 menempati urutan ke-4 di dunia yaitu sebanyak 450.000 kasus dengan mortalitas 65.000 kasus (Dias *et al*, 2012).

Pemeriksaan penunjang *gold standard* diagnosis penyakit TB adalah kultur *Mycobacterium tuberculosis* dengan sensitivitas 99% dan spesifisitas 100%. Kultur akan menunjukkan hasil positif apabila minimal terdapat 50 basil tahan asam (BTA) per mL sputum dan membutuhkan waktu lama untuk menunggu pertumbuhan bakteri yaitu 6-8 minggu, jadi pemeriksaan ini kurang praktis (Dorman, 2010; Jasaputra, Onggowidjaja, & Soeng, 2005). Pemeriksaan penunjang diagnosis TB lain yang lebih mudah dilakukan adalah pemeriksaan *direct smear* sputum SPS (sewaktu-pagi-sewaktu). WHO pada tahun 1994 menyatakan bahwa diagnosis TB paru dapat ditegakkan dengan menggunakan *direct smear* sputum, apabila 2 atau lebih dari 3 sampel SPS menunjukkan BTA positif (WHO, 1994). Dorman mendapatkan sensitivitas pemeriksaan *direct smear* sputum pada daerah dengan koinfeksi HIV rendah sebesar 70% dan pada daerah dengan koinfeksi HIV tinggi sebesar 35%. Pemeriksaan *direct smear* sputum akan menunjukkan hasil positif apabila minimal terdapat 5000 BTA/mL sputum (Dorman, 2010).

Sarana imunodiagnostik TB telah dikembangkan sejak akhir abad 19 untuk mendeteksi antibodi yang dibentuk oleh individu yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) akibat invasi MTB dengan metode *Immunochromatography* (ICT-TB *rapid test*), kemudian pada tahun 2011 WHO menerbitkan *policy statement* yang berisi bahwa tidak merekomendasikan penggunaan reagen komersial serodiagnostik untuk deteksi antibodi TB dalam penegakan diagnosis TB dikarenakan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini bervariasi (Weyer, Mirzayev, Gemert, & Gilpin, 2011). Pembentukan antibodi terhadap antigen MTB memerlukan waktu lama karena infeksi MTB merupakan reaksi hipersensitivitas tipe lambat dan lebih melibatkan respon imun seluler dibandingkan respon imun humoral dalam patogenesisnya sehingga pemeriksaan ini tidak dapat mendeteksi penyakit TB secara dini. Pemeriksaan ini juga sering memberikan hasil *false negative* pada orang yang *immunocompromised* (Mathur, LoBue, & Catanzaro, 1999). Saat ini telah dikembangkan pemeriksaan untuk mendeteksi antigen MTB menggunakan metode *rapid immunochromatography* dengan harapan dapat dijadikan salah satu sarana penunjang diagnosis TB yang lebih baik daripada deteksi antibodi terhadap MTB.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas *rapid ICT MTB antigen test* dengan menggunakan sampel sputum yang akan diuji terhadap pemeriksaan *gold standard* untuk diagnosis TB paru yaitu kultur sputum pada media Ogawa.

1.2 Identifikasi Masalah

- Berapa prosentase sensitivitas *rapid ICT MTB antigen test*
- Berapa prosentase spesifitas *rapid ICT MTB antigen test*

1.3 Maksud dan Tujuan

- Maksud penelitian ini adalah mengetahui validitas *rapid ICT MTB antigen test* sebagai salah satu sarana penunjang diagnosis TB yang prosedurnya relatif mudah, hasilnya cepat didapat, dan biaya relatif ekonomis.

- Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas *rapid ICT MTB antigen test* dengan sampel sputum yang diuji terhadap *gold standard* diagnosis TB yaitu kultur MTB pada media Ogawa.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu menambah wawasan di bidang imunodiagnostik tuberkulosis paru, bahwa terdapat pemeriksaan deteksi antigen MTB dengan metode *rapid ICT* yang hasilnya cepat diperoleh dengan metode yang relatif sederhana tetapi mempunyai validitas yang baik sebagai penunjang diagnosis TB paru.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu memberikan informasi kepada praktisi di bidang medis dan masyarakat bahwa *rapid ICT MTB antigen test* merupakan wacana baru dalam penegakan diagnosis dini TB paru sehingga penatalaksanaan dapat dilaksanakan lebih dini dengan demikian angka morbiditas dan mortalitas TB paru dapat diturunkan.

1.5 Kerangka Pemikiran

Tuberkulosis paru hingga saat ini masih merupakan *global health issue*, tetapi sarana penunjang diagnosis TB yang tersedia masih mempunyai banyak keterbatasannya untuk menegakkan diagnosis secara dini. *Gold standard* diagnosis tuberkulosis yaitu pemeriksaan kultur MTB butuh waktu cukup lama untuk menunggu pertumbuhan bakteri (Dorman, 2010). Sedangkan pemeriksaan *direct smear* sputum mempunyai sensitivitas rendah. Pemeriksaan imunodiagnostik ICT-TB untuk mendeteksi antibodi terhadap MTB tidak direkomendasikan sebagai penunjang diagnosis (Weyer, Mirzayev, Gemert, & Gilpin, 2011) dan kurang mendukung untuk penegakan kasus TB secara dini karena infeksi TB lebih melibatkan respon imun seluler dibandingkan humoral

dan sering timbul *false negative* pada pasien *immunocompromised* (Kanaujia, Lam, Perry, Brusasca, Catanzaro, & Gennaro, 2005).

Rapid ICT MTB antigen test merupakan sarana pemeriksaan penunjang baru untuk mendeteksi infeksi MTB. *Rapid ICT MTB antigen test* dapat mendeteksi protein antigen ESAT-6, CFP-10, dan MPT64. Pemeriksaan genomik MTB dengan menggunakan *subtractive hybridization* dan *DNA microarray* ini dapat mengidentifikasi suatu segmen genomik, yaitu *Region of Difference (RD) 1*, yang tidak terdapat pada semua strain *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin* (BCG) sehingga pemeriksaan ini dapat membedakan antara infeksi MTB atau pasca vaksinasi BCG (Karla, Khuller, Sheikh, & Verma, 2010). *Early Secreted Antigenic Target-6* (ESAT-6) dan *Culture Filtrate Protein-10* (CFP-10) telah diidentifikasi sebagai antigen imunodominan yang dikode oleh RD1. Di sisi lain, *Culture Filtrate Protein-21* (CFP-21) dan protein *Mycobacterium tuberculosis* (MPT64) yang dikode oleh RD2, dinyatakan sebagai antigen penting. Munk *et al* melaporkan bahwa ESAT-6 dan CFP-10 memegang peranan penting dalam diagnosis tuberkulosis paru aktif dan tuberkulosis ekstra paru (Munk, Arend, Brock, Ottenhoff, & Andersen, 2001). *Rapid ICT MTB antigen test* mengandung RD1-3 sehingga dapat digunakan untuk penegakan diagnosis kasus TB. Prosedur *rapid ICT MTB antigen test* relatif mudah dan sederhana, serta diharapkan mempunyai sensitivitas dan spesifisitas tinggi sebagai sarana penunjang diagnosis TB karena mengandung komponen yang hanya terdapat MTB penyebab TB pada manusia.

1.6 Hipotesis

- *Rapid ICT MTB antigen test* sputum memiliki sensitivitas tinggi sebagai sarana penunjang diagnosis TB paru.
- *Rapid ICT MTB antigen test* sputum memiliki spesifisitas tinggi sebagai sarana penunjang diagnosis kasus TB paru.

1.7 Metodologi Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional-analitik terhadap sampel sputum dari pasien-pasien yang dirujuk oleh dokter ke Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru (BP4) Kota Bandung dan diperiksa dengan *rapid ICT MTB antigen test*. Validitas *rapid ICT MTB antigen test* diuji dengan uji diagnostik menggunakan tabel kontingensi 2x2 terhadap hasil pemeriksaan *gold standard* diagnosis TB paru pada media Ogawa untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive admission sampling* sampai memenuhi jumlah sampel yang diinginkan peneliti.